

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftazidim Viatris 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie
Ceftazidim Viatris 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Ceftazidim Viatris 2 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftazidimepentahydraat equivalent aan 500 mg ceftazidime.
Ceftazidimepentahydraat equivalent aan 1 g ceftazidime.
Ceftazidimepentahydraat equivalent aan 2 g ceftazidime.

Voor één injectieflacon

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Ceftazidim Viatris 500 mg bevat 25,3 mg (1,1 mmol) natrium per injectieflacon
Ceftazidim Viatris 1 g bevat 50,6 mg (2,2 mmol) natrium per injectieflacon
Ceftazidim Viatris 2 g bevat 101,2 mg (4,4 mmol) natrium per injectieflacon

3. FARMACEUTISCHE VORM

500 mg: Poeder voor oplossing voor injectie.
1 g & 2 g: Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Wit of bijna wit kristallijn poeder in injectieflacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftazidim Viatris is aangewezen voor de behandeling van onderstaande infecties in volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte).

- nosocomiale pneumonie
- bronchopulmonaire infecties bij patiënten met cystische fibrose
- bacteriële meningitis
- chronisch etterende otitis media
- maligne otitis externa
- gecompliceerde urineweginfecties
- gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen
- gecompliceerde intra-abdominale infecties
- bot- en gewrichtsinfecties
- peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD (continue ambulante peritoneale dialyse)

De behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in associatie met, of waarbij de verdenking bestaat dat het optreden geassocieerd is met, één van de bovengenoemde infecties.

Ceftazidime kan gebruikt worden bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts, waarbij de verdenking bestaat dat deze koorts veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie.

Ceftazidime kan gebruikt worden bij de peri-operatieve profylaxe van urineweginfecties bij patiënten die een TURP (transuretrale resectie van de prostaat) ondergaan.

Bij de keuze van ceftazidime moet rekening gehouden worden met het antibacteriële spectrum ervan, dit spectrum is hoofdzakelijk beperkt tot aerobe gramnegatieve bacteriën (zie de rubrieken 4.4 en 5.1).

Ceftazidime dient samen met andere antibacteriële middelen te worden toegediend als de mogelijke spreiding van oorzakelijke bacteriën niet binnen zijn werkingspectrum valt.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1: Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

<i>Intermitterende toediening</i>	
Infectie	Toe te dienen dosering
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	100 tot 150 mg/kg/dag elke 8 uur, maximaal 9 gram per dag ¹
Febriële neutropenie	2 gram elke 8 uur
Nosocomiale pneumonie	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	
Bot- en gewrichtsinfecties	1-2 gram elke 8 uur
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
Gecompliceerde urineweginfecties	1-2 gram elke 8 of 12 uur
Peri-operatieve profylaxe bij transuretrale resectie van de prostaat (TURP)	1 gram bij de inductie van de anesthesie, en een tweede dosis bij de verwijdering van de katheter
Chronisch etterende otitis media	1 tot 2 gram elke 8 uur
Maligne otitis externa	
<i>Continu infuus</i>	
Infectie	Toe te dienen dosering
Febriële neutropenie	Oplaaddosis van 2 gram, gevolgd door een continu infuus van 4 tot 6 gram elke 24 uur ¹
Nosocomiale pneumonie	
Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	

Bot- en gewrichtsinfecties	
Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen	
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
<p>¹ Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 gram/dag gebruikt zonder dat er bijwerkingen optraden. * Wanneer geassocieerd met, of wanneer de verdenking bestaat geassocieerd te zijn met, één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.</p>	

Tabel 2: Kinderen < 40 kg

Zuigelingen en peuters > 2 maanden en kinderen < 40 kg	Infectie	Gebruikelijke dosering
<i>Intermitterende toediening</i>		
	Gecompliceerde urineweginfectie	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag
	Chronisch etterende otitis media	
	Maligne otitis externa	
	Kinderen met neutropenie	150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 gram per dag
	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
	Bacteriële meningitis	
	Bacteriëmie*	
	Bot- en gewrichtsinfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag
	Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD		
<i>Continu infuus</i>		
	Febriële neutropenie	Oplaaddosis van 60-100 mg/kg gevolgd door een continu infuus van 100-200 mg/kg/dag, maximaal 6 g/dag
	Nosocomiale pneumonie	
	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
	Bacteriële meningitis	
	Bacteriëmie*	
	Bot- en gewrichtsinfecties	
	Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties	

	Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
Neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden	Infectie	Gebruikelijke dosering
<i>Intermitterende toediening</i>		
	Meeste infecties	25-60 mg/kg/dag verdeeld over twee doseringen ¹
¹ Bij neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden, kan de halfwaardetijd van ceftazidime in serum drie tot vier keer zo lang zijn als bij volwassenen. * Wanneer geassocieerd met, of wanneer de verdenking bestaat geassocieerd te zijn met, één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.		

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Ceftazidim Viatris, toegediend als continu infuus aan neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden, is niet vastgesteld

Ouderen

Met het oog op de leeftijdsgerelateerde klaring van ceftazidime bij oudere patiënten, dient de dagelijkse dosering normalerwijs niet hoger te zijn dan 3 gram bij personen ouder dan 80 jaar.

Verminderde leverfunctie

Beschikbare gegevens geven geen aanleiding te veronderstellen dat de noodzaak bestaat de dosering aan te passen bij een licht tot matig verminderde leverfunctie. Er zijn geen onderzoeksgegevens bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie ook rubriek 5.2). Het nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Ceftazidime wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Daarom dient bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering verminderd te worden (zie ook rubriek 4.4).

Er moet een initiële oplaaddosis van 1 gram gegeven worden. Onderhoudsdoseringen dienen gebaseerd te zijn op de creatinineklaring.

Tabel 3: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Ceftazidim Viatris bij verminderde nierfunctie – intermitterend infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	Serumcreatinine (bij benadering) µmol/l (mg/dl)	Aanbevolen eenheidsdosering van Ceftazidim Viatris (g)	Doseringsfrequentie (per aantal uren)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24

<5	>500 (>5,6)	0,5	48
----	----------------	-----	----

Bij patiënten met ernstige infecties moet de eenheidsdosering met 50% verhoogd worden of de doseringsfrequentie moet toenemen.

Bij kinderen moet de creatinineklaring aangepast worden voor het lichaamsoppervlak of voor het vetvrije lichaamsgewicht.

Kinderen < 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)**	Serumcreatinine* (bij benadering) µmol/l (mg/dl)	Aanbevolen individuele dosering (mg/kg lichaamsgewicht)	Doseringsfrequentie (per aantal uren)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24
<5	>500 (>5,6)	12,5	48

* De serumcreatininewaarden zijn richtwaarden, die niet exact dezelfde mate van vermindering hoeven aan te geven bij alle patiënten met een verminderde nierfunctie.
** Schatting gebaseerd op het lichaamsoppervlak, of gemeten.

Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Tabel 4: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Ceftazidim Viatris bij verminderde nierfunctie – continu infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	Serum creatinine (bij benadering) µmol/l (mg/dl)	Doseringsfrequentie (per aantal uren)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Oplaaddosering van 2 g, gevolgd door 1 tot 3 gram per 24 uur
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Oplaaddosering van 2 g, gevolgd door 1 gram per 24 uur
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Niet bepaald

Er wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het bepalen van de dosering. Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Kinderen < 40 kg

De veiligheid en werkzaamheid van Ceftazidim Viatris, toegediend als continu infuus aan kinderen < 40 kg met een nierfunctiestoornis, is niet vastgesteld. Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Als er een continu infuus bij kinderen met een verminderde nierfunctie wordt gebruikt, moet de creatinineklaring aangepast worden voor het lichaamsoppervlak of voor het vetvrije lichaamsgewicht.

Hemodialyse

De serum halfwaardetijd gedurende hemodialyse varieert van 3 tot 5 uur.

Na iedere hemodialyseperiode dient de onderhoudsdosering van ceftazidime, zoals aanbevolen in onderstaande tabel, herhaald te worden.

Peritoneale dialyse

Ceftazidime kan gebruikt worden bij peritoneale dialyse en bij continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD).

Als aanvulling op het intraveneuze gebruik kan ceftazidime worden opgenomen in de dialysevloeistof (gewoonlijk 125 tot 250 mg voor 2 liter dialyseoplossing).

Bij patiënten met nierfalen die continue arterioveneuze hemodialyse of high-flux hemofiltratie op een intensivereafdeling ondergaan: dagelijks 1 gram als een eenmalige dosering of verdeeld over de dag. Bij low-flux hemofiltratie dient de doseringsaanbeveling gevolgd te worden zoals gegeven bij verminderde nierfunctie.

Bij patiënten die venoveneuze hemofiltratie en venoveneuze hemodialyse ondergaan, dienen de doseringsaanbevelingen uit onderstaande tabellen gevolgd te worden.

Tabel 5: Continue venoveneuze hemofiltratie doseringsrichtlijnen

Overgebleven nierfunctie (creatinineklaring ml/min)	Onderhoudsdosering (mg) bij een ultrafiltratiesnelheid (ml/min) van ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Onderhoudsdosering dient elke 12 uur toegediend te worden.

Tabel 6: Continue venoveneuze hemodialyse doseringsrichtlijnen

Overgebleven nierfunctie (creatinineklaring ml/min)	Onderhoudsdosering (mg) bij een dialysaat met een stroomsnelheid van ¹ :					
	1,0 liter/uur			2,0 liter/uur		
	Ultrafiltratiesnelheid (liter/uur)			Ultrafiltratiesnelheid (liter/uur)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750

10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
1 Onderhoudsdosering dient elke 12 uur toegediend te worden.						

Wijze van toediening

Ceftazidim Viatris dient als intraveneuze injectie, als intraveneus infuus of als diepe intramusculaire injectie toegediend te worden. De aanbevolen intramusculaire injectieplaatsen zijn de bovenste buitenkwadrant van de *gluteus maximus* of de laterale kant van de dij. Ceftazidim Viatris oplossingen kunnen direct in de ader gegeven worden of als infuus toegediend worden via de slang van de infusieset wanneer de patiënt parenterale vloeistoffen ontvangt.

De standaard aanbevolen wijze van toediening is door een intraveneuze intermitterende injectie of door een intraveneus continu infuus. Intramusculaire toediening moet alleen overwogen worden wanneer de intraveneuze weg niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

De dosering is afhankelijk van de ernst, de gevoeligheid van het pathogeen, de plaats en het type van de infectie en van de leeftijd en de nierfunctie van de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ceftazidime, voor antibiotica uit de cefalosporinegroep of voor één van de hulpstoffen.

Eerdere overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld een anafylactische reactie) op enig ander bèta-lactam antibioticum (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle bèta-lactam antibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. Wanneer er sprake is van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met ceftazidime onmiddellijk gestaakt worden en moet met adequate noodmaatregelen gestart worden.

Voor aanvang van de behandeling moet worden nagegaan of de patiënt in het verleden overgevoeligheidsreacties heeft gehad op ceftazidime, op andere cefalosporinen, of op andere bèta-lactam antibiotica. Speciale zorg is geïndiceerd bij patiënten die eerder een niet-ernstige overgevoeligheid hebben ontwikkeld op andere bèta-lactam antibiotica.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met onbekende frequentie in verband met behandeling met ceftazidime.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwgezet worden gecontroleerd op huidreacties.

Bij het optreden van tekenen en symptomen die wijzen op deze reacties, moet ceftazidime direct worden gestaakt en een alternatieve behandeling worden overwogen.

Als de patiënt tijdens het gebruik van ceftazidime een ernstige reactie zoals SJS, TEN,

DRESS of AGEP heeft ontwikkeld, mag de behandeling met ceftazidime bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

Ceftazidime heeft een beperkt spectrum van antibacteriële activiteit. Het is niet geschikt om als afzonderlijk geneesmiddel gebruikt te worden voor de behandeling van sommige soorten infecties tenzij een bekende overgevoeligheid van het pathogeen al aangetoond en bekend is, of een zeer sterk vermoeden bestaat dat behandeling met ceftazidime geschikt is voor het meest waarschijnlijke pathogeen (de meest waarschijnlijke pathogenen). Dit is in het bijzonder het geval wanneer er sprake is van de behandeling van patiënten met bacteriëmie en bij de behandeling van bacteriële meningitis, van infecties van de huid en de weke delen en van bot- en gewrichtsinfecties. Daarnaast is ceftazidime gevoelig voor hydrolyse door verschillende bèta-lactamasen met een uitgebreid spectrum (ESBL's). Daarom moet informatie over de prevalentie van ESBL-producerende organismen meegenomen worden wanneer gekozen wordt voor een behandeling met ceftazidime.

Met antibacteriële middelen geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis is gemeld met bijna alle antibacteriële middelen, inclusief ceftazidime, de ernst hiervan kan variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose in overweging te nemen wanneer een patiënt melding maakt van diarree tijdens of na toediening van ceftazidime (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de therapie met ceftazidime en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet in overweging worden genomen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen dienen niet te worden gegeven.

Gelijktijdige behandeling met hoge doses cefalosporinen en nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of sterk werkzame diuretica (zoals furosemide), kunnen de renale functie nadelig beïnvloeden.

Ceftazidime wordt via de nieren uitgescheiden, daarom moet de dosering worden aangepast op geleide van de ernst van de verminderde nierfunctie. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwkeurig gevolgd worden op zowel veiligheid als werkzaamheid. Neurologische verschijnselen zijn incidenteel gemeld wanneer de dosering niet verminderd werd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Voortgezet gebruik kan resulteren in overgroei van niet gevoelige organismen (bijvoorbeeld enterokokken, schimmels), dit kan het staken van de therapie of het treffen van geëigende maatregelen noodzakelijk maken. Regelmatige beoordeling van de toestand van de patiënt is noodzakelijk.

Ceftazidime heeft geen invloed op de glucosurietesten, die op enzymen zijn gebaseerd. Er kan wel een lichte interferentie (vals-positief) optreden met methodes die zijn gebaseerd op koperreductie (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidime heeft geen invloed op de creatininebepaling met alkalisch picraat.

Een positieve Coombstest wordt gezien bij circa 5% van de patiënten die ceftazidime gebruikt. Dit kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.

Ceftazidim Viatris bevat natrium:

Er moet rekening mee gehouden worden dat een dosis van 1,0 g 50,6 mg natrium bevat. Hier moet rekening mee gehouden worden bij patiënten die op een natriumbepaard dieet staan.

Ceftazidim Viatris 500 mg bevat 25,3 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,3 %

van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Ceftazidim Viatris 1 g bevat 50,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,6 % van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Ceftazidim Viatris 2 g bevat 101,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,2 % van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd met probenecide en met furosemide.

Het gelijktijdig gebruik van hoge doseringen nefrotoxische geneesmiddelen kan de nierfunctie ongunstig beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Chlooramfenicol vertoont in vitro antagonisme met ceftazidime en andere cefalosporinen. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Indien gelijktijdige toediening van ceftazidime met chlooramfenicol wordt overwogen, dient men rekening te houden met de mogelijkheid van antagonisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ceftazidime bij zwangere vrouwen. Er zijn geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijkheid bij dierproeven met betrekking tot zwangerschap, embryonale foetale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Ceftazidim Viatris dient alleen aan zwangere vrouwen te worden voorgeschreven als het therapeutisch voordeel zwaarder weegt dan de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Ceftazidime wordt in de moedermelk in lage concentraties uitgescheiden, maar bij therapeutische doseringen ceftazidime worden geen effecten verwacht op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Ceftazidime kan tijdens borstvoeding gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen (bijvoorbeeld duizeligheid), waardoor het besturen van voertuigen en het bedienen van machines beïnvloed kunnen worden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest algemene bijwerkingen zijn eosinofilie, trombocytose, flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening, diarree, voorbijgaande verhogingen van leverenzymen, maculopapulaire of urticariële uitslag, pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie en positieve Coomb's testen.

Gegevens van klinische onderzoeken (zowel gesponsorde als niet-gesponsorde) zijn gebruikt om de frequentie te bepalen van 'vaak' en 'soms' voorkomende bijwerkingen. De frequenties van alle andere bijwerkingen zijn voornamelijk bepaald aan de hand van 'postmarketing' gegevens en geven meer de mate van rapporteren weer dan de frequentie van de bijwerking. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende frequentie.

Voor de classificatie van de frequenties zijn de volgende termen vastgesteld:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ en $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1000$ en $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zeer zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>		candidiasis (inclusief vaginitis en orale spruw)		
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>	eosinofilie trombocytose	neutropenie leukopenie trombocytopenie		agranulocytose hemolytische anemie lymfocytose
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>				anafylaxie (inclusief bronchospasme en/of hypotensie) (zie rubriek 4.4)
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>		hoofdpijn duizeligheid		neurologische verschijnselen ¹ paresthesie
<u>Bloedvataandoeningen</u>	flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening			
<u>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</u>	diarree	met antibiotica geassocieerde diarree en colitis ² (zie rubriek 4.4) abdominale pijn misselijkheid		nare smaak in de mond
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	voorbijgaande verhogingen van één of meer leverenzymen ³			geelzucht

<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	maculopapulaire of urticariële rash	pruritus		toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson syndroom erythema multiforme angio-oedeem Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁵ , acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		voorbijgaande verhogingen van bloed ureum, bloed ureum stikstof en/of serumcreatinin	interstitiële nefritis acuut nierfalen	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie	koorts		
<u>Onderzoeken</u>	positieve Coombs' test ⁴			

¹ Er zijn meldingen geweest van neurologische verschijnselen inclusief tremor, myoclonie, convulsies, encefalopathie en coma bij patiënten met verminderde nierfunctie, bij wie de dosis Ceftazidim Viatrix niet conform de nierfunctie was gereduceerd.

² Diarree en colitis kunnen verband hebben met *Clostridium difficile* en kunnen zich manifesteren als pseudomembraneuze colitis.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalische fosfatase.

⁴ Een positieve Coombstest wordt gezien bij circa 5% van de patiënten. Dit kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.

⁵ Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van DRESS in samenhang met ceftazidime.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering van cefalosporinen kan leiden tot neurologische verschijnselen als encefalopathie, convulsies en coma.

Symptomen van overdosering kunnen optreden als de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie niet op aangepaste wijze wordt gereduceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ceftazidimeserumspiegels kunnen door hemodialyse of door peritoneale dialyse worden gereduceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik. Derde generatie cefalosporinen, ATC-code: J01DD02

Werkingsmechanisme

Ceftazidime remt de synthese van de bacteriële celwand doordat het zich bindt aan penicillinebindende eiwitten (PBP's). Het resultaat hiervan is de onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycanen), waardoor de bacteriële cel in ontbinding gaat en sterft.

PK/PD verhouding

Bij cefalosporinen is aangetoond dat de meest belangrijke farmacokinetische-farmacodynamische index, die correleert met de werkzaamheid in vivo, het percentage van het doseringsinterval is dat de niet-gebonden concentratie boven de minimale remmende concentratie (MRC) van ceftazidime blijft bij de individuele bacteriële species die het doel zijn (dat wil zeggen %T>MRC).

Mechanisme van de resistentie

Bacteriële resistentie tegen ceftazidime kan het gevolg zijn van één of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bèta-lactamasen. Ceftazidime kan doeltreffend worden gehydrolyseerd door breed spectrum bèta-lactamasen (ESBL's), inclusief de SHV-familie van de ESBL's en door AmpC-enzymen, die kunnen worden geïnduceerd of waarvan de productie kan worden geactiveerd door stabiele derepressie bij sommige aerobe gramnegatieve bacteriële species
- verminderde affiniteit van penicillinebindende proteïnen voor ceftazidime
- ondoorlaatbaarheid van de buitenmembraan, waardoor ceftazidime minder toegang krijgt tot de penicillinebindende proteïnen in gramnegatieve micro-organismen.
- bacteriële pompen die het geneesmiddel uit de cel pompen.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor ceftazidime interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan bij geselecteerde species zowel geografisch als in de tijd variëren. Lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig moet advies van experts gezocht worden wanneer de lokale resistentieprevalentie zodanig is, dat het nut van ceftazidime bij ten minste enige soorten van infecties twijfelachtig is.

<u>Species die normalerwijs gevoelig zijn</u>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (andere) <i>Providencia</i> spp.
<u>Species waarvoor verworven resistentie een probleem zou kunnen zijn</u>
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> *+ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter erogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (andere) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> **
<u>Grampositieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Intrinsiek resistente organismen</u>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> Enterococci inclusief <i>Enterococcus faecalis</i> en <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.

<u>Grampositieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (voornamelijk stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent).
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
* <i>S. aureus</i> stammen die meticilline-gevoelig zijn, worden beschouwd een intrinsiek lage gevoeligheid voor ceftazidime te hebben. Alle meticilline-resistente <i>S. aureus</i> stammen zijn resistent tegen ceftazidime. **Van <i>S. pneumoniae</i> stammen die een intermediaire gevoeligheid hebben voor penicilline of hier resistent tegen zijn, kan worden verwacht dat deze ten minste een verminderde gevoeligheid voor ceftazidim zullen vertonen. + Een hoog niveau van resistentie is waargenomen in één of meerdere gebieden/landen/regio's binnen de EU.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van 500 mg en 1 g ceftazidime worden snel piekplasmaniveaus van respectievelijk 18 mg/l en 37 mg/l bereikt. Vijf minuten na een intraveneuze bolusinjectie van 500 mg, 1 g of 2 g zijn de plasmaniveaus respectievelijk 46 mg/l, 87 mg/l en 170 mg/l. Wanneer een eenmalige dosering tussen 0,5 en 2 g wordt gegeven, is de kinetiek van ceftazidime lineair na intraveneuze of intramusculaire dosering

Distributie

De serumewitbinding van ceftazidime is laag, circa 10%. Concentraties boven de MRC-waarden voor de normaal voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in bot- en hartspierweefsel, in gal, in speeksel, in oogkamervocht en in synoviale, pleurale en peritoneale vloeistoffen. Ceftazidime passeert gemakkelijk de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. De penetratie van de intacte bloed-hersenbarrière is slecht en resulteert in lage ceftazidimespiegels in de cerebrospinale vloeistof wanneer er geen ontsteking is. Bij ontstoken meningen worden echter in de cerebrospinale vloeistof concentraties bereikt van 4 tot 20 mg/l of hoger.

Biotransformatie

Ceftazidime wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na parenterale toediening nemen de plasmawaarden af met een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Ceftazidime wordt onveranderd in de urine uitgescheiden door middel van glomerulaire filtratie. Circa 80 tot 90% van de dosis wordt binnen 24 uur in de urine teruggevonden. Minder dan 1% wordt via de gal uitgescheiden.

Speciale patiëntenpopulaties

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van ceftazidime is verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en de dosering moet verminderd worden (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Een licht of matig verminderde leverfunctie had geen invloed op de farmacokinetiek van ceftazidime bij personen die gedurende 5 dagen iedere 8 uur 2 g ceftazidime intraveneus kregen toegediend, vooropgesteld dat de nierfunctie niet verminderd was (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De waargenomen verminderde klaring bij oudere patiënten was in eerste instantie het gevolg van een leeftijdsgerelateerde afname van de renale klaring van ceftazidime. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd varieerde van 3,5 tot 4 uur bij een eenmalige dosering of bij een herhaalde tweemaal daagse dosering gedurende 7 dagen van een intraveneuze bolusinjectie van 2 g bij oudere patiënten van 80 jaar of ouder.

Pediatrische patiënten

Bij zowel te vroeg als op tijd geboren neonaten is 4,5 tot 7,5 uur na doseringen van 25 tot 30 mg/kg de halfwaardetijd van ceftazidime verlengd. Echter, op een leeftijd van 2 maanden ligt de halfwaardetijd binnen de grenzen voor de volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Carcinogeniteitsstudies met ceftazidime zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij natriumcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ceftazidime mag niet gemengd worden met oplossingen met een pH boven 7,5 zoals natriumbicarbonaatoplossing voor injectie. Ceftazidime en aminoglycosiden mogen niet gemengd worden in de oplossing voor injectie vanwege het risico op neerslag.

Canules en katheters voor intraveneus gebruik moeten gespoeld worden met fysiologische zoutoplossing tussen de toedieningen van ceftazidime en vancomycine om neerslag te voorkomen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksklare oplossing na reconstitutie /verduunning in de volgende reconstitutie- /verduunningsoplossingen:

- water voor injectie
- 0,9% natriumchlorideoplossing
- 10% glucoseoplossing

- 10% dextraanoplossing
- natriumlactaatoplossing

werd aangetoond tot 4 uur bij een temperatuur beneden 25°C of tot 24 uur tussen 2°C en 8°C.

Uit microbiologische overwegingen moet het product echter onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagperiode en -omstandigheden. Dit mag normaal niet langer duren dan 24 uur bij 2 tot 8° C, tenzij de reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden is gebeurd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór reconstitutie: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Het geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ceftazidim Viatris 500 mg, Ceftazidim Viatris 1g: Type III glazen injectieflacon, gesloten met een halobutyl rubber stop en een flip-off aluminium dop.

Ceftazidim Viatris 2 g: Type II of III glazen injectieflacon, gesloten met een halobutyl rubber stop en een flip-off aluminium dop.

Verpakkingen met 1, 5, 10, 25, 50 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle Ceftazidim Viatris injectieflacons worden onder verlaagde druk gesloten en als zodanig afgeleverd. Als de inhoud oplost komt kooldioxide vrij en wordt de druk positief. Kleine belletjes kooldioxide in de gevormde oplossing kunnen genegeerd worden.

Instructies voor het oplossen

Zie de onderstaande tabel voor de toe te voegen volumina en de concentraties in de verkregen oplossing. Dit kan nuttig zijn als er kleine doseringen vereist zijn.

Inhoud injectieflacons		Hoeveelheid toe te voegen diluens (ml)	Concentratie bij benadering (mg/ml)
500 mg poeder voor oplossing voor injectie			
500 mg	Intramusculair	1,5 ml	260
	Intraveneuze bolus	5 ml	90
1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
1 g	Intramusculair	3 ml	260
	intraveneuze bolus	10 ml	90
	Intraveineuze infusie	50 ml*	20
2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
2 g	Intraveineuze bolus	10 ml	170
	Intraveineuze infusie	50 ml*	40

* Opmerking: de toevoeging dient in twee stappen plaats te vinden.

De oplossingen variëren in kleur van lichtgeel tot amberkleurig, afhankelijk van de concentratie, het oplosmiddel en de omstandigheden waaronder ze bewaard worden. Binnen de gestelde aanbevelingen wordt de werkzaamheid van het product door dergelijke kleurvariëaties niet nadelig beïnvloed.

Bereiding voor directe toediening van 500 mg IM-IV, 1 g IM-IV en 2 g IV

De volgende reconstitueringsrichtlijnen moeten gevolgd worden:

1. Steek de injectienaald door de oorspronkelijke dop van de injectieflacon en injecteer het aanbevolen volume aan verdunningsmiddel. Het vacuüm kan helpen bij het binnenstromen van het verdunningsmiddel.
2. Verwijder de injectienaald.
3. Schud de oorspronkelijke injectieflacon om de inhoud op te lossen. Er komt CO₂ vrij en er wordt een heldere oplossing verkregen na ongeveer 1 tot 2 minuten.
4. Keer de oorspronkelijke injectieflacon om. Steek de naald van de spuit met ingedrukte zuiger door de dop van de injectieflacon en zuig het totale volume aan oplossing in de spuit (de druk in de injectieflacon kan helpen met het opzuigen). Zorg dat de naald in de oplossing blijft en niet in de ruimte boven de oplossing komt.
5. De opgezogen oplossing kan kleine kooldioxidebelletjes bevatten; u hoeft daar geen aandacht aan te besteden.

Voor intraveneuze injectie moet de oplossing rechtstreeks in de ader worden toegediend of in de buis van de toedieningsset als de patiënt parenteraal vocht krijgt.

Bereiding voor toediening van 2 g injectieflacons per infusie

Deze injectieflacon kan gereconstitueerd worden voor korte intraveneuze infusie (bv. tot 30 minuten).

Bereid met in totaal 50 ml verenigbaar oplosmiddel, in 2 stappen toe te voegen zoals hieronder beschreven:

1. Steek de injectienaald door de dop van de injectieflacon en voeg 10 ml oplosmiddel toe. Het vacuüm kan helpen bij het binnenstromen van het verdunningsmiddel.
2. Verwijder de injectienaald.
3. Schud de oorspronkelijke injectieflacon om de inhoud op te lossen. Er komt CO₂ vrij en er wordt een heldere oplossing verkregen na ongeveer 1 tot 2 minuten.
4. Steek er geen naald in om te ontgassen tot het product volledig opgelost is. Steek een naald om te ontgassen door de dop van de injectieflacon om de interne druk te verlagen.
5. Breng de bereide oplossing over naar de houder voor de uiteindelijke toediening, waarbij u een totaal volume maakt van ten minste 50 ml, en dien toe als intraveneuze infusie over 15-30 minuten.

Reconstitutie voor injectieflacons met 1 g en 2 g met een transferdop

Voor gebruik met een transferdop wordt de houder met 1 g gereconstitueerd in een infuuszak van niet minder dan 50 ml en de houder van 2 g moet worden gereconstitueerd in een infuuszak van niet minder dan 100 ml om het vrijgekomen gas te kunnen opvangen.

1. Plaats de transferdop onder aseptische voorwaarden op een plat oppervlak op de oorspronkelijke injectieflacon met ceftazidime.
2. Breng de set (transferdop + oorspronkelijke injectieflacon) aan op het injectiepunt in de infuuszak in een schuine stand (injectieflacon bovenaan ten opzichte van de zak).
3. Duw het injectiepunt van de zak tot het einde van de naald van de transferdop.
4. Keer de setgroep om (injectieflacon naar beneden). Druk 2-3 keer op de zak om de injectieflacon tot ongeveer 3/4 te vullen met oplosmiddel voor de injectieflacon van 1 g en ongeveer 1/5 van de injectieflacon voor de injectieflacon van 2 g.
5. Schud het systeem (injectieflacon + transferdop + zak), om de inhoud van de injectieflacon op te lossen. Om lekkage te vermijden, houdt u het systeem (injectieflacon + transferdop + zak) zeer nauw samen

6. Keer het systeem nog eens om (injectieflacon bovenaan). Breng de bereide oplossing over in de infuuszak door in de zak te knijpen en weer los te laten. Herhaal zo nodig de eerdere stappen om de inhoud van de injectieflacon goed in de zak op te lossen.
7. Verwijder traag en voorzichtig de transferdop en de injectieflacon van het injectiepunt in de zak, in een schuine stand (injectieflacon bovenaan).

Alleen voor eenmalig gebruik.

Al de ongebruikte oplossing moet worden vernietigd.

Alleen heldere oplossingen die praktisch partikelvrij zijn, mogen gebruikt worden.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ceftazidim Viatrix 500 mg: BE330766

Ceftazidim Viatrix 1 g: BE330757

Ceftazidim Viatrix 2 g: BE330741

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

07/01/2009 / 31/01/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2024

Datum van goedkeuring: 11/2025